

OLAHRAGA RUTIN UNTUK MENINGKATKAN IMUNITAS PASIEN HIPERTENSI SELAMA MASA PANDEMI COVID-19

Badai Bhatara Tiksnadi¹, Nova Sylviana², Adi Imam Cahyadi³, Alberta Claudia Undarsa¹

¹Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Universitas Padjadjaran, Bandung

²Divisi Fisiologi, Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Universitas Padjajaran, Bandung

³Divisi Mikrobiologi, Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Universitas Padjajaran, Bandung

Abstrak

Hipertensi merupakan salah satu komorbid yang paling banyak ditemukan pada Coronavirus disease-19 (COVID-19) dan berasosiasi dengan prognostik buruk dari infeksi tersebut. Olahraga rutin ternyata dapat meningkatkan imunitas tubuh, sehingga dapat berperan dalam pencegahan infeksi COVID-19 selain efeknya terhadap penurunan tekanan darah. Olahraga tipe aerobik dengan intensitas sedang 30-60 menit, dengan cara tetap melakukan pembatasan jarak, ataupun dengan teknik *home exercise* dan virtual dengan daring, dapat dilakukan oleh penderita hipertensi dalam meningkatkan imunitas selama masa pandemi COVID-19.

Kata kunci :

Aerobik, COVID-19, hipertensi, imunitas, olahraga

Abstract

Hypertension is one of the most common comorbid in Coronavirus disease-19 (COVID-19) and widely reported to be associated with severe prognosis. Regular exercise, in addition to its benefit at lowering blood pressure level, evidently can also boost immune system, which plays a significant role in COVID-19 prevention. Aerobic exercise with moderate intensity for 30-60 minutes, with keep maintaining physical distancing or home exercise technique and online virtual exercise, can still be done to maintain individuals physically active during COVID-19 pandemic, especially for subjects with hypertension to enhance their immunity.

Keywords :

Aerobic, COVID-19, exercise, hypertension, immunity

Pendahuluan

Coronavirus disease-19 (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus novel Corona 2019-nCoV dan telah ditetapkan oleh WHO sebagai global pandemi karena penyakit ini telah mewabah, terjadi bersamaan hampir diseluruh negara didunia.¹ Kebijakan “*social distancing*” dan “*work from home*” dilakukan pemerintah di berbagai negara untuk mengurangi risiko transmisi virus antar manusia. Namun kebijakan ini berpotensi meningkatkan pola hidup sedenter akibat menurunnya aktivitas fisik dan kebiasaan berolahraga.¹ Padahal, selain untuk mencegah penyakit kronis, berolahraga rutin dapat berperan meningkatkan sistem imun tubuh sehingga secara tidak langsung dapat meningkatkan pertahanan tubuh terhadap COVID-19.

Penderita hipertensi, yang jumlahnya sangat banyak di Indonesia (prevalensi 34,1% berdasarkan RISKESDAS 2018), termasuk salah satu kelompok yang rentan untuk terinfeksi COVID-19.^{2, 3} Beberapa studi menyatakan bahwa kelompok pasien dengan hipertensi dan penyakit kardiovaskular mempunyai kecenderungan mengalami sakit berat dan kematian bila terinfeksi COVID-19.³⁻⁶ Oleh karena itu pada kelompok pasien hipertensi diperlukan strategi penguatan imunitas tubuh agar terhindar dari infeksi COVID-19, salah satunya adalah dengan olahraga secara rutin dan dengan panduan yang spesifik.

Perubahan Gaya Hidup dan Aktivitas Fisik Masyarakat pada Masa Pandemi COVID-19

Penerapan kebijakan untuk tetap di rumah saja serta peningkatan komunikasi virtual merupakan perubahan gaya hidup yang menjadi *trend* dalam pencegahan penularan infeksi COVID-19. Akibatnya, gaya hidup sedenter tidak dapat dihindari, padahal inaktivitas fisik merupakan faktor risiko keempat dari mortalitas global, mencakup 5.5% kematian di dunia.⁷ Inaktivitas fisik juga telah diketahui sebagai faktor risiko utama dari hipertensi, baik pada pria maupun wanita segala usia.^{7, 8} Penelitian telah membuktikan bahwa intervensi terhadap aktivitas fisik merupakan cara pencegahan dan kontrol terhadap penyakit tidak menular yang efektif dan hemat biaya.⁹

Pandemi COVID-19: Morbiditas, Mortalitas dan Peranan Komorbid, Terutama Hipertensi.

Hingga awal Mei 2020, angka kasus COVID-19 di dunia mencapai 3.4 juta kasus dengan laju mortalitas dunia sebesar 3.4%, dimana kasus positif di Indonesia mencapai lebih dari 10 ribu kasus.¹⁰ Sekitar 2% pasien yang terinfeksi mengalami kondisi yang kritis, dan umumnya berhubungan dengan kondisi komorbid yang menyertai.^{10, 11} Beberapa studi di Cina

melaporkan bahwa COVID-19 berasosiasi dengan hipertensi dengan rerata 21%. Beberapa studi juga menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid tersebut berhubungan dengan peningkatan kasus keparahan dan bahkan risiko kematian.¹¹

Studi pada 1099 pasien yang terkonfirmasi COVID-19, sebanyak 173 pasien tersebut mengalami sakit berat karena mempunyai penyakit komorbid hipertensi (23,7%). Sebanyak 30% dari 140 pasien yang diharuskan dirawat di rumah sakit, memiliki komorbid hipertensi. Pasien dengan hipertensi serta penyakit kardiovaskular juga mempunyai kecenderungan mengalami sakit berat dan kematian bila terinfeksi COVID-19.³ Sebuah metaanalisis yang dilakukan menunjukkan bahwa hipertensi merupakan komorbid kardiovaskular yang paling banyak ditemui dan secara signifikan meningkatkan risiko mortalitas pada pasien dengan COVID-19.⁴ Sejalan dengan temuan tersebut, hasil meta-analisis terhadap delapan studi yang melibatkan 46.248 pasien yang terinfeksi di Cina, jika dibandingkan dengan kasus yang ringan, maka *odds ratio* dari hipertensi, pada pasien dengan infeksi COVID-19 berat adalah 2,36 (95% CI: 1,46-3,83).⁵ Di Italia, yaitu salah satu negara yang paling terdampak dari penyakit COVID-19 ini, hipertensi juga meningkatkan risiko 2,5 kali lipat (OR:2,49 [95%CI: 1,98-3,12]) untuk terjadinya keparahan penyakit dan mortalitas dari infeksi virus ini.⁶

Meskipun hipertensi diketahui sebagai salah satu komorbid yang memberikan luaran buruk pada kasus COVID-19, namun belum jelas apakah tekanan darah tak terkontrol merupakan faktor risiko untuk terinfeksi COVID-19 atau apakah tekanan darah yang terkontrol pada pasien dengan hipertensi berisiko lebih rendah untuk terinfeksi. Walaupun demikian, beberapa organisasi tetap menitikberatkan pada fakta bahwa pencegahan ataupun pengendalian hipertensi tetap menjadi fokus dalam menurunkan beban penyakit.¹²

Olahraga Sebagai Tatalaksana Hipertensi

Penanganan hipertensi tidak hanya menitikberatkan pada medikamentosa, namun juga pada gaya hidup dalam meningkatkan kebugaran kardiorespiratori yang memiliki properti preventif, prognostik dan terapeutik baik pada prehipertensi maupun hipertensi.¹³ Dengan demikian, intervensi gaya hidup yaitu olahraga rutin, direkomendasikan dalam berbagai panduan dan konsensus hipertensi baik di dalam maupun luar negeri.¹³⁻¹⁵ Latihan fisik aerobik regular (minimal 30 menit, latihan dinamik dengan intensitas sedang, 5-7 hari per minggu) merupakan rekomendasi level IA sebagai intervensi gaya hidup pada pasien hipertensi.¹⁴ Hal ini didukung oleh hasil metaanalisis yang dilakukan terhadap 5223 subjek, yaitu terjadi penurunan tekanan darah sistolik dengan kisaran 3,5-10 mmHg dan tekanan darah diastolik 2,5-6,2 mmHg bergantung dari jenis olahraga yang dilakukan, baik latihan *endurance*, latihan

resistensi dinamik, ataupun resistensi isometrik.¹⁶ Rendahnya latihan fisik aerobik telah dibuktikan sebagai prediktor kuat untuk penyakit kardiovaskular dan kematian pada pasien hipertensi.¹⁷ Dengan demikian banyak konsensus yang menetapkan latihan fisik aerobik sebagai pilihan utama untuk pencegahan, tatalaksana dan mengontrol hipertensi.¹⁸

Tabel 1. Rekomendasi Latihan Fisik Pada Pasien Hipertensi Secara Umum⁸

	Rekomendasi
Frekuensi	<ul style="list-style-type: none"> • Latihan fisik aerobik dianjurkan dilakukan setiap hari • Latihan fisik tipe resistensi dapat dilakukan sebagai tambahan 2-3x/minggu secara selang-seling.
Intensitas	<ul style="list-style-type: none"> • Latihan aerobik dilakukan dengan intensitas sedang (misalnya jalan cepat), hingga mencapai 50-70% dari denyut jantung maksimal • Latihan tipe resistensi dilakukan dengan intensitas sedang, yaitu 50-70% dari berat maksimal yang dapat diangkat pada satu kali repetisi latihan.
Waktu	<ul style="list-style-type: none"> • 30-60 menit per hari untuk latihan aerobik tanpa henti, atau secara berselang sekitar 10 menit dengan total 30 menit per hari. • Latihan tipe resistensi minimal mencakup 8-10 sesi, dimana per latihan setidaknya terdiri dari 8-12 repetisi.
Tipe	<ul style="list-style-type: none"> • Penekanan pada latihan aerobik, misalnya jalan, jogging, bersepeda, dan berenang. Aktivitas yang menggunakan banyak otot secara terus-menerus, ritmik dan aerobik merupakan rekomendasi utama untuk pasien dengan hipertensi • Latihan tipe resistensi sebaiknya meliputi kaki, panggul, dada, punggung, perut, bahu dan lengan. Latihan angkat beban baik dengan atau mesin dapat menjadi pilihan.

Mekanisme pengaruh olahraga dalam menurunkan tekanan darah masih belum diketahui secara jelas, namun mungkin disebabkan adanya keterlibatan (1) penurunan respon vasokonstriksi akibat simpatis dan penurunan segregasi katekolamin, (2) peningkatan sensitivitas insulin, (3) efek anti-inflamasi, dan (4) adaptasi struktur pembuluh darah pada individu yang melakukan latihan fisik reguler.¹⁸

Pengaruh Olahraga Dalam Meningkatkan Imunitas

Manfaat olahraga teratur, terjadwal, tepat intensitas dan tipenya, tidak hanya ditujukan sebagai tatalaksana hipertensi yang merupakan salah satu komorbid utama pada kasus COVID-19, melainkan juga untuk meningkatkan imunitas tubuh. Banyak studi telah membuktikan

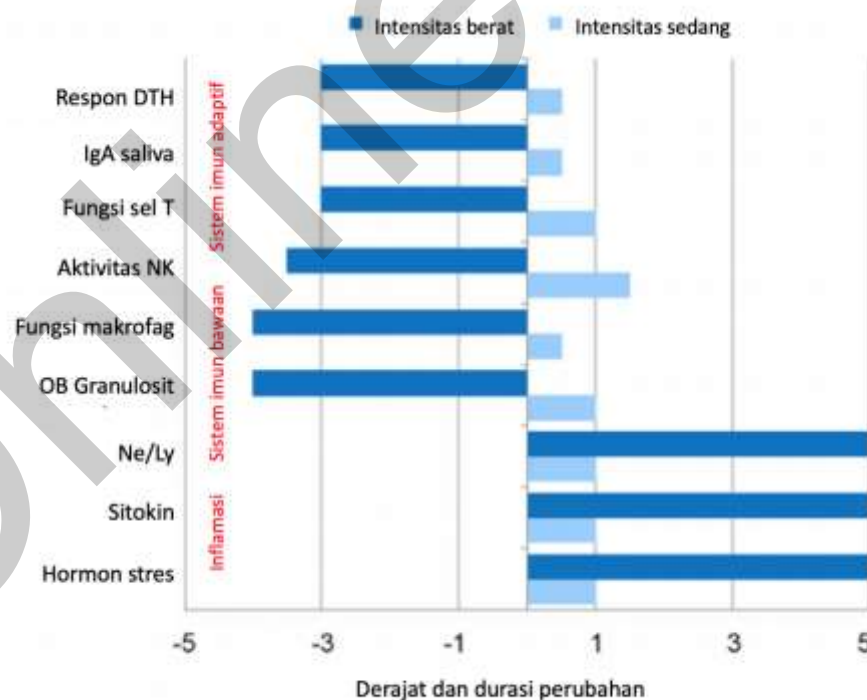
bahwa olahraga dapat meningkatkan fungsi imun tubuh.^{19, 20} Mekanisme yang mendukung peningkatan imunitas dengan latihan fisik intensitas sedang antara lain berhubungan dengan stimulasi pertukaran sel sistem imun bawaan dan komponen antara jaringan limfoid dan darah, yang akan meningkatkan *immunosurveillance* terhadap patogen disertai dengan penurunan inflamasi sistemik seperti IL-6, komplemen dan immunoglobulin.²¹

Respon imun terhadap latihan fisik dependen terhadap intensitas dan durasi olahraga. Pada olahraga intensitas sedang, dengan durasi kurang dari 60 menit, terjadi peningkatan *immunosurveillance* dari sub tipe sel imun yang memiliki efek terapeutik dan preventif. Respon akut dari latihan fisik sedang ialah peningkatan aktivitas antipatogen dari makrofag yang timbul bersamaan dengan peningkatan resirkulasi immunoglobulin, sitokin anti-inflamasi, neutrophil, sel *natural-killer* (NK), sel T sitotoksik, dan sel B, dimana seluruhnya berperan penting sebagai imun pertahanan tubuh. Latihan fisik akut akan memobilisasi sel NK dan CD8⁺ Limfosit T, dimana keduanya memiliki sitotoksitas yang tinggi. Hormon stres, yang dapat menekan fungsi sel imun dan sitokin proinflamasi, tidak meningkat tinggi pada latihan fisik dengan durasi yang singkat dan intensitas sedang. Apabila latihan fisik terus dilakukan secara reguler, maka peningkatan limfosit yang awalnya bersifat sementara atau transien ini, akan meningkatkan *immunosurveillance* dan menurunkan inflamasi sistemik. Studi lain juga mendukung bahwa latihan fisik rutin selain mampu memperbaiki regulasi sistem imun, juga dapat menunda onset dari *immunosenescence*.²¹

Walaupun dapat meningkatkan imunitas tubuh, perubahan pada pertahanan mekanik dari saluran napas juga terjadi pada individu yang berolahraga. Olahraga diduga dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, namun hanya pada olahraga yang berat.¹⁹ Banyak virus dan patogen pada droplet di udara yang menyebabkan tubuh menjadi rentan untuk terinfeksi, salah satunya infeksi saluran napas atas. Kerentanan ini dipengaruhi oleh pola aliran udara dan pertahanan mekanik dari saluran napas atas. Silia di trakea akan mengeluarkan mukus dan partikel-partikel patogen yang terjatuh untuk kembali ke tenggorokan yang dibantu oleh refleks batuk dan bersin. Ketika berolahraga, terjadi perubahan pola napas menggunakan hidung dan mulut secara bergantian menyebabkan saluran napas menjadi kering dan mengurangi pergerakan silia serta mengentalkan mukus. Hal tersebut akan mengganggu proses pembersihan mikroorganisme dari traktus respiratori dan individu menjadi rentan terhadap infeksi saluran napas atas. Namun kerentanan terhadap virus baru terlihat meningkat pada jarak tempuh lari maraton, yaitu sekitar 42 km atau latihan fisik dengan intensitas berat, dan tidak pada jarak tempuh 20-30 km.¹⁹

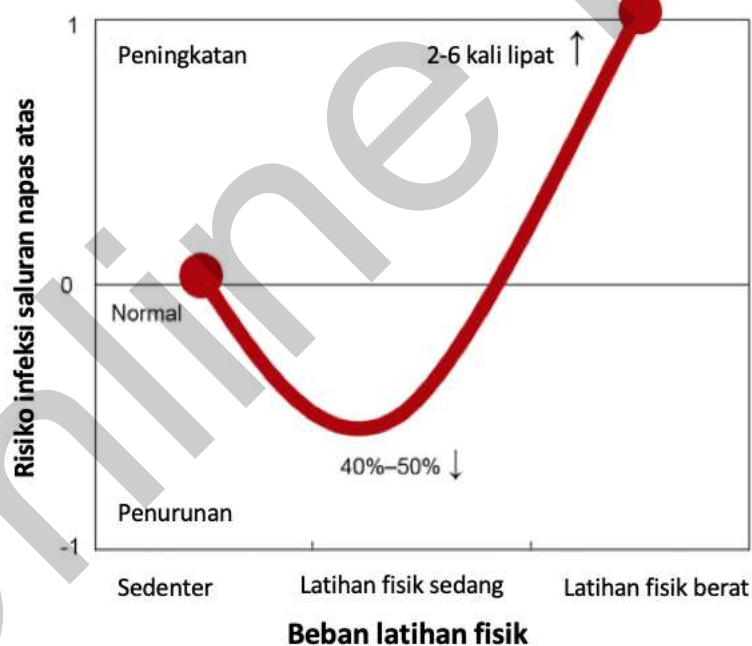
Kontroversi Pengaruh Intensitas Olahraga terhadap Sistem Imunitas

Beberapa studi menemukan bahwa latihan fisik dengan intensitas terlalu berat dan terlalu lama justru berpotensi memberikan dampak buruk. Pada studi terhadap 2311 pelari maraton, 13% mengalami sakit dalam waktu 1 minggu setelah lari maraton dibandingkan dengan 2.2% kelompok pelari yang tidak ikut maraton (OR:5.9; 95% CI: 1.9-18.8).²² Sebuah studi lain juga menyatakan bahwa risiko infeksi saluran napas atas tertinggi didapatkan pada atlet yang berpartisipasi pada perlombaan kompetitif, aktifitas fisik berat dan dengan beban stres mental.²³ Beban olahraga yang berat, kompetisi, stress fisiologis, psikologis dan metabolik berhubungan dengan disfungsi imun, inflamasi, stres oksidatif dan kerusakan otot.²¹ Terjadi perubahan dari fungsi sel imun antara lain sel NK, neutrofil, fungsi sel T dan sel B, produksi IgA saliva, respon hipersensitivitas, ekspresi MHC-II pada makrofag dan biomarker sistem imun lainnya pada beberapa jam hingga hari setelah paparan aktivitas fisik dengan intensitas berat dan lama.²¹ Rangkuman perbedaan respon imun akut antara aktivitas fisik sedang dan berat terdapat pada grafik 1. Perubahan sistem ini terjadi pada berbagai kompartemen sistem imun tubuh antara lain termasuk jaringan mukosa saluran napas bagian atas dan paru-paru.²⁰



Grafik 1. Perbedaan respon imun akut pada olahraga intensitas berat dan sedang. DTH= *delayed-type-hypersensitivity*; IgA= *immunoglobulin A*; Ne/Ly= *neutrophil/lymphocyte ratio*; NK=*natural killer*; OB: *oxidative burst*. Grafik diadaptasi dari Nieman et al²¹

Beberapa studi epidemiologi dan *RCT* mendukung adanya hubungan yang berbanding terbalik antara latihan fisik sedang dan insiden infeksi saluran napas bagian atas. Hubungan ini digambarkan dengan kurva model-J antara risiko infeksi saluran napas atas dengan beban latihan fisik, dimana aktivitas fisik yang terlalu berat justru bisa meningkatkan risiko infeksi. Namun aktivitas fisik teratur dengan intensitas sedang telah banyak dibuktikan berhubungan dengan penurunan mortalitas, serta insiden pneumonia dan influenza (grafik 2).²¹ Studi terbaru menyatakan bahwa justru atlet dengan volume latihan fisik berat secara reguler menunjukkan insiden sakit yang lebih rendah dibandingkan populasi umum, dimana pada rerata jumlah hari sakit pada 1,212 pelari ultramaraton ialah 1.5 hari pertahun dan 2.8 hari pertahun pada studi terhadap 489 pelari ultramaraton, jauh lebih rendah dibandingkan dengan jumlah hari sakit pada populasi umum di Amerika Serikat tahun 2009, yaitu 4.4 hari.²⁴⁻²⁶ Dengan demikian konsep baru yang disarankan ialah dengan memperluas kurva model-J menjadi kurva model-S, dimana atlet yang terlatih dapat menunjukkan respon yang adaptif terhadap latihan fisik dalam durasi yang panjang.^{26, 27}



Grafik 2. Model Kurva-J Yang Menggambarkan Beban Latihan Dan Risiko Infeksi Saluran Napas Atas. Grafik diadaptasi dari Nieman.²²

High-intensity interval training (HIIT), sebuah protokol latihan fisik dengan komponen intensitas tinggi (~85% hingga 95% dari denyut jantung maksimal dan/atau VO_{2max}) dalam waktu sebentar (durasi 1 hingga 4 menit) dan diselingi periode pemulihan aktif (intensitas sedang / ringan) secara interval / bergantian.²⁸ Akhir-akhir ini HIIT mulai dipertimbangkan

sebagai alternatif latihan fisik intensitas sedang dan kontinu tanpa periode istirahat/ *continuous moderate-intensity training* (CMT).²⁸ Hal ini disebabkan karena HIIT memiliki manfaat yang sebanding dalam memperbaiki komposisi tubuh, VO₂max dan nilai kolesterol dengan CMT seperti yang dianjurkan oleh pedoman, bahkan memiliki kelebihan yaitu dapat dilakukan dengan waktu yang lebih singkat.²⁹ Pada populasi hipertensi, HIIT juga lebih superior dalam meningkatkan kebugaran kardiorespirasi, fungsi endotel, aktivitas simpatis, dan kekakuan arteri dibandingkan dengan latihan fisik dengan intensitas sedang.²⁸ Hubungan antara HIIT dan fungsi sistem imun masih menunjukkan hasil yang beragam. Walaupun menurut Born et al, HIIT tidak menyebabkan penurunan fungsi sistem imun jika dibandingkan dengan latihan berlari lambat dengan jarak tempuh jauh (70%-75% maksimal denyut jantung), dan justru menunjukkan adaptasi fungsional oleh sistem imun mukosa terhadap beban latihan dan stress akibat HIIT,³⁰ namun penelitian yang dilakukan oleh Khammassi et al, menunjukkan bahwa CMT lebih menunjukkan peningkatan pada jumlah sel imun dibandingkan dengan HIIT pada populasi laki-laki muda yang sehat.³¹ Sehingga walaupun HIIT menunjukkan manfaat yang sebanding atau bahkan lebih baik dari CMT pada pasien hipertensi namun kurang menunjukkan manfaat terhadap peningkatan sistem imun, sehingga kurang disarankan untuk dilakukan pada masa pandemi ini.

Panduan Olahraga Sebagai Tatalaksana Hipertensi Di Masa Pandemi COVID-19

Olahraga tetap merupakan hal yang penting dan dapat dilakukan terutama pada pasien hipertensi pada era COVID-19 walaupun dengan pembatasan “*physical distancing*”. Hal yang dapat dilakukan misalnya dengan memaksimalkan penggunaan sosial media untuk pertemuan virtual dengan komunitas olahraga secara daring. Olahraga dengan intensitas sedang, di lingkungan dengan ventilasi yang baik dan sendirian serta menghindari kontak dengan orang lain (misalnya di rumah), serta mengutamakan penggunaan barang-barang olahraga pribadi lebih direkomendasikan. *Home exercise program* merupakan salah satu pilihan olahraga karena dalam pelaksanaannya aman, mudah dan murah. Program ini termasuk aerobik (misalnya: berjalan di rumah atau sekitarnya), pelatihan kekuatan otot (*strengthening*), latihan peregangan (*stretching*) dan keseimbangan (*balance*) atau kombinasi.³²

Aktivitas fisik *outdoor* pada era COVID-19 masih diperbolehkan di beberapa negara walau dengan tetap mengutamakan “*physical distancing*”. Jarak minimal “*physical distancing*” pada latihan fisik *outdoor* masih menjadi perdebatan. Jarak 1.5 meter banyak direkomendasikan karena umumnya droplet akan jatuh dan terevaporasi sebelum mencapai

jarak 1.5 meter. Namun yang perlu diingat ialah jarak ini tidak mempertimbangkan potensi efek aerodinamik dari pergerakan seorang individu, misalnya pada saat berjalan cepat, berlari atau bersepeda.³³ Dengan demikian, walaupun dengan membatasi jarak minimal 1.5 meter dengan individu lain, masih memungkinkan adanya risiko penularan akibat droplet yang terbawa angin atau udara saat berlari ataupun bersepeda di *outdoor*. Hasil analisa simulasi memberi kesimpulan bahwa pada jarak 5 meter untuk berjalan dengan kecepatan 4 km/jam dan jarak 10 meter untuk berlari dengan kecepatan 14,4 km/jam, maka tidak ada droplet yang dapat mencapai bagian tubuh individu dibelakangnya yang berolahraga dengan kecepatan yang sama.³³

Olahraga disarankan untuk individu yang sehat atau orang tanpa gejala, begitupula bagi penderita COVID-19 dengan mengalami gejala ringan yang hanya terbatas sampai ke leher, misalnya hidung berair, kongesti sinus, dan nyeri tenggorokan ringan. Namun untuk pasien bergejala ringan tersebut, perlu dilakukan tes jogging 10 menit sebelumnya, apabila kondisi umum dan gejala semakin berat maka olahraga tidak diperbolehkan hingga sembuh total, sebaliknya apabila bisa tidak ada perburukan gejala, maka olahraga dengan intensitas ringan sedang ($<80\%$ $VO_2\max$) dapat dilakukan. Olahraga tidak diperbolehkan bagi penderita dengan gejala berat.³² Umumnya, proses penyembuhan dari infeksi virus respiratori memakan waktu 2-3 minggu, sesuai dengan waktu sistem imun seseorang untuk membentuk sel T sitotoksik sebagai pertahanan untuk melawan virus pada sel yang terinfeksi. Setelah periode ini jika sudah tidak ada gejala, maka olahraga dapat kembali dimulai secara bertahap.³⁴

Kesimpulan

Dengan hanya beberapa bulan saja, infeksi COVID-19 telah menyebar ke seluruh dunia dan mengubah gaya hidup jutaan manusia menjadi lebih sedenter. Hipertensi sebagai komorbid yang paling banyak ditemukan pada kasus berat infeksi COVID-19, menyebabkan pentingnya penanganan dan pengendalian tekanan darah juga tidak dapat dilewatkan dalam penanganan infeksi. Salah satu upaya pencegahan primer dari hipertensi ialah dengan olahraga rutin. Manfaat olahraga tidak hanya bertujuan untuk pengendalian tekanan darah, dan mengurangi risiko kardiovaskular namun juga dalam meningkatkan imunitas. Olahraga jenis aerobik dengan intensitas sedang dalam waktu 30-60 menit, menunjukkan peran yang penting dalam menstimulasi sistem imun. Dalam masa pembatasan sosial, maka olahraga tersebut dilakukan dengan pembatasan jarak, atau dengan teknik *home-exercise*, secara virtual atau dengan daring.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-60.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Laporan nasional: Riskesdas 2018. Jakarta: Sekretariat Badan Litbang Kesehatan;2018.
3. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;8(4).
4. Zuin M, et al. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection.* 2020. *J Infect.* 2020 Apr 11. pii:S0163-4453(20)30189-4.
5. Yang J, et al. Prevalence of comorbidities in the Novel Wuhan Coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases.* 2020;94:91-5.
6. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020. .
7. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization;2009.
8. Hongkong department of health. Exercise Prescription Doctor's handbook. Hongkong: Department of Health;2012.
9. Roux L, Pratt M, Tengs TO, Yore MM, Yanagawa TL, Van Den Bos J, et al. Cost effectiveness of community-based physical activity interventions. *Am J Prev Med* 2008;35(6):578-88.
10. Worldometer. COVID-19 Coronavirus pandemic. https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdUOA?Si#countries. 2020. .
11. Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):283–7.
12. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. 2020 [cited 22 April 2020]. Available from: https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFS_AACCAHstatement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp 6.
13. Kokkinos P. Cardiorespiratory fitness, exercise, and blood pressure. *Hypertension.* 2014;64:1160-4. .
14. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2018;39:3021–104.
15. Lukito AA, Harmeiwaty E, Hustrini NM, editors. Konsensus penatalaksanaan hipertensi 2019. Jakarta: Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia; 2019.
16. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e004473.
17. Kokkinos P, Manolis A, Pittaras A, Doumas, et al. Exercise capacity and mortality in hypertensive men with and without additional risk factors. *Hypertension.* 2009;53(3):494–9.

18. Iván C, José S, Juan T, Manuel CJ. Exercise for hypertension. *Fitness Medicine*.2016. .
19. Shephard RJ, Shek PN. Exercise, Immune and Susceptibility to Infection. A J-shaped relationship. *The Physc and Sports Med*. 1999;7:26: 47-71.
20. Davis JM, et al. Exercise, alveolar macrophage function, and susceptibility to respiratory infection. *J Appl Physiol* 1997;83(5):1461-6.
21. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and body's defense system. *Journal of sport and health science*.2019;8:201-17.
22. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW. Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness* 1990;30:316-28.
23. König D, Grathwohl D, Weinstock C, Northoff H, Berg A. Upper respiratory tract infection in athletes: influences of lifestyle, type of sport, training effort, and immunostimulant intake. *Exerc Immunol rev* 2006; 6:102-20.
24. Hoffman MD, Krishnan E. Health and exercise-related medical issues among 1,212 ultramarathon runners: baseline findings from the Ultrarunners Longitudinal TRacking (ULTRA) study. *PLoS One* 2014; 9(1):e83867.
25. Hoffman MD, Fogard K. Demographic characteristics of 161-km ultramarathon runners. *Res Sports Med* 2012;20(1):59–69.
26. Malm C. Susceptibility to infections in elite athletes: the S-curve. *Scand J Med Sci Sports*. 2006;16(1):4–6.
27. Campbell JP, Turner JE. Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: Redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan. *Front. Immunol*. 2018;9:648.
28. Ciolac EG. High-intensity interval training and hypertension: maximizing the benefits of exercise?. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(2):102-10.
29. Su L, Fu J, Sun S, et al. Effects of HIIT and MICT on cardiovascular risk factors in adults with overweight and/or obesity: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210644. doi:10.1371/journal.pone.0210644.
30. Born DP, Zinner C, Sperlich B. The Mucosal Immune Function Is Not Compromised during a Period of High-Intensity Interval Training. Is It Time to Reconsider an Old Assumption? *Frontiers in Physiology*. 2017;8(485):1-9.
31. Khammassi M, Ouerghi N, Said M, et al. Continuous Moderate-Intensity but Not High-Intensity Interval Training Improves Immune Function Biomarkers in Healthy Young Men. *J Strength Cond Res*. 2020;34(1):249-56.
32. Halabchi F, Ahmadinejad Z, Selk-Ghaffari M. COVID-19 epidemic: exercise or not to exercise; That's the question! *Asian J Sports Med*. 2020;11(1):e102630.
33. Blocken B, Malizia F, van Druenen T, Marchal T. Towards aerodynamically equivalent COVID19 1.5 m social distancing for walking and running. [Preprint] 2020.
34. Zhu W. Should, and how can, exercise be done during a coronavirus outbreak? An interview with Dr. Jeffrey A. Woods. *Journal of Sport and Health Science*. 2020;9:105-7.